Bulletin canadien sur les effets indésirables des médicaments
Volume 7, numéro 2 / avril 1997

À L'INTÉRIEUR :

- Rapports sur les effets indésirables des médicaments – 1996
- Abus possible de butorphanol en vaporisateur nasal
- Les gouttes otiques d'aminosides et l'ototoxicité

Rapports sur les effets indésirables des médicaments – 1996

Le Programme canadien de surveillance des effets indésirables des médicaments (PCSEIM) a reçu, de différentes sources (figure 1), plus de 4000 rapports spontanés au Canada en 1996. La plupart des rapports provenaient de fabricants de médicaments, que la réglementation oblige à transmettre systématiquement certains rapports dont ils prennent connaissance. Les 4 centres régionaux d'effets indésirables des médicaments (EIM) affiliés au PCSEIM en ont aussi acheminé un grand nombre. Ces centres visent notamment à accroître la sensibilisation et la participation à la notification des EIM dans leur région respective. Les hôpitaux, dont beaucoup ont mis en oeuvre des activités de cueillette des EIM et de production de rapports à ce sujet; les médecins, les pharmaciens et d'autres personnes qui se sont adressées directement au PCSEIM ont aussi envoyé de nombreux rapports.

Dans la plupart des cas, l'auteur du rapport est un professionnel de la santé (notamment des médecins, pharmaciens, infirmières, dentistes, médecins légistes) qui *soupçonne* qu'un médicament a joué un rôle dans l'apparition de l'effet indésirable et remplit volontairement un formulaire de

notification d'EIM et le transmet soit directement au PCSEIM ou indirectement par l'intermédiaire d'une des autres sources. Le PCSEIM vous remercie tous de votre importante contribution à la surveillance de l'innocuité des médicaments au Canada et vous encourage à poursuivre vos efforts.

Cet article est sous la responsabilité de :

Claire-Marie Wray, PhD,

Bureau de la surveillance des médicaments

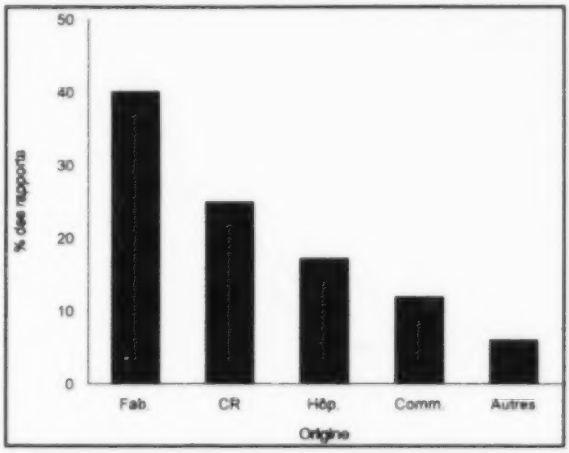

Figure 1:

Origine des rapports sur les effets indésirables des médicaments (EIM) au Canada en 1996. Fab. = fabricants de produits pharmaceutiques, CR = centres régionaux des EIM, Hôp. = hôpitaux, Comm. = pharmaciens et médecins de la communauté et Autres = associations professionnelles, centres d'hébergement et de soins prolongés, inspecteurs régionaux de la Direction générale de la protection de la santé, médecins légistes, infirmières, dentistes, et autres sources.

Abus possible de butorphanol en vaporisateur nasal

Depuis novembre 1994, le PCSEIM a reçu 48 rapports d'EIM reliés à l'administration du tartrate de butorphanol en vaporisateur nasal (Stadol NS[MD]). Le PCSEIM a révisé 15 rapports indiquant chez des sujets, une tendance à vouloir consommer ce médicament, un abus du médicament ou une pharmacodépendance.

L'âge des patients (9 femmes, 3 hommes, 3 de sexe non indiqué) variait de 22 à 51 ans (on ne connaissait pas l'âge des sujets dans 6 cas). Les raisons invoquées pour le choix du butorphanol sont : la migraine et la céphalée migraineuse (8 cas), la céphalée (2 cas), la céphalée vasculaire et la migraine résistante au traitement (1 cas). On n'a pas indiqué de raison dans 4 cas.

Le tableau 1 contient des données sur le nombre total de flacons de butorphanol utilisés, la durée du traitement et toute autre observation significative contenue dans les rapports. Les constatations importantes tirées de ces rapports comprennent le fait qu'un patient a reçu 257 flacons de butorphanol en 9 mois et que 4 patients ont obtenu des ordonnances de 2 médecins ou plus. Un des 4 patients a reçu des ordonnances de 34 médecins et les a faites remplir dans 23 pharmacies différentes. En outre, 4 patients avaient utilisé ou utilisaient des opioïdes, tels que des médicaments contenant de la codéine, de l'oxycodone ou de la mépéridine; 2 patients avaient des antécédents d'abus d'opioïdes et 1, des antécédents d'abus d'alcool.

Outre ces 15 rapports d'EIM liés à des abus, le Bureau de la surveillance des médicaments a reçu 41 rapports de fausses ordonnances et de pertes ou de vols impliquant le butorphanol en vaporisation nasale. Selon ces rapports, de février 1995 à mai 1996, 2 flacons de butorphanol ont été perdus, 11 ont été obtenus au moyen d'ordonnances falsifiées et 53 ont été volés (48 à la suite de vols avec effraction à différentes occasions et 5 à la suite de vols à main armée).

De plus, en janvier 1997, une province a ajouté le butorphanol en vaporisateur nasal à son programme d'évaluation des ordonnances. Dans le cadre de ce programme, on surveille les ordonnances remplies par les pharmaciens afin de dépister des

anomalies comme les abus, les consultations auprès de multiples médecins et les ordonnances falsifiées.

Même si le butorphanol en vaporisateur nasal présente moins de risques d'abus que la morphine, on mentionne, dans la section sur les précautions de la monographie actuelle du produit, les rapports qui signalent un abus possible du médicament. On y indique aussi qu'il faut être particulièrement prudent lorsqu'il s'agit d'administrer du butorphanol à des patients qui présentent une instabilité affective et à ceux ayant des antécédents de mauvaise utilisation de médicaments.

Le PCSEIM rappelle aux professionnels de la santé que tout rapport sur des effets indésirables liés aux abus de médicaments l'intéresse. Ces renseignements aident à établir le risque relatif d'abus de tout médicament. On considère de plus l'abus d'un médicament ou toute pharmacodépendance comme un EIM grave, parce que ce problème peut mettre en danger la vie du patient ou entraîner une incapacité persistante ou importante.

Renseignements supplémentaires sur le butorphanol en vaporisateur nasal

Le butorphanol en vaporisateur nasal (Stadol NS[MD]) est une drogue contrôlée inscrite à l'annexe G de la Loi sur les aliments et drogues. Sa vente au Canada a été approuvée en juillet 1994. Ce médicament est indiqué pour le soulagement d'une douleur aiguë de modérée à grave. Comme on peut le lire dans la monographie du

produit, le butorphanol est un agoniste des récepteurs kappa opioïdes et un agoniste-antagoniste mixte des récepteurs mu opioïdes du système nerveux central dont l'effet est de modifier la perception de la douleur. Même si, comme classe, les analgésiques opioïdes agonistes-antagonistes exposent le patient à un risque d'abus beaucoup plus faible que la morphine, tous les médicaments de ce type peuvent mener à la dépendance.

Comme analgésique, le butorphanol est de 4 à 8 fois plus puissant que la morphine, de 30 à 40 fois plus puissant que la mépéridine et de 16 à 24 fois plus puissant que la pentazocine<1>. Le début d'action et la biodisponibilité systémique du butorphanol administré par voie intranasale et par voie parentérale sont similaires.

Tableau 1: Détails sur les 15 rapports d'effets indésirables reliés à l'abus de butorphanol en vaporisateur nasal

Cas	Âge/sexe	Durée du traitement	Nbre de flacons utilisés*	Autres commentaires indiqués dans le rapport
1	30/F	20 j	23	La patiente s'est plainte qu'un flacon contenait de l'eau
2	44/F	4 mo	83	Ordonnances de 2 médecins; problème de pharmacodépendance
3	22/F	4½ mo	24	Ordonnances de plusieurs médecins; renouvelées à quelques jours d'intervalle.
4	NI†/F	6 mo	105	Ordonnances de 34 médecins remplies dans 23 pharmacies
5	NI/M	7 mo	80	Utilisation concomitante de médicaments contenant de la codéine ou de l'oxycodone; le patient a demandé le remplacement de 6 bouteilles, a

				négocié le nombre de renouvellements et a signalé des problèmes causés par le sceau et le mécanisme de la pompe.
6	42/F	8 mo	NI; utilisation jugée <<incontrôlée>>	Antécédents d'utilisation semblable de médicaments
	contenant de la codéine; patiente			hospitalisée pendant 11 j pour sevrage
7	30/F	9mo	257	
8	51/M	1 an	1 à toutes les 1 à 2 semaines	Utilisation concomitante de médicaments contenant de la codéine; le patient a affirmé que le butorphanol n'avait pas d'effet et a demandé le remplacement de 2 flacons
9	NI/NI	≥1 an	≥2 par semaine	
10	NI/M	NI	115	
11	33/F	NI	Utilisation maximale: 1 flacon ou 10 doses/j	L'utilisation a augmenté rapidement
12	Fin de la quarantaine/F	NI	NI; médicament utilisé tous les jours	La patiente a affirmé qu'un flacon n'était pas complètement rempli; le médecin doute de l'authenticité de l'affirmation de la patiente et croit que celle-ci abuse du butorphanol.
13	28/F	NI	NI	La patiente a affirmé qu'un flacon avait été dilué et en a demandé le remplacement; le nom de cette patiente figure sur une liste de surveillance des narcomanes d'un réseau de pharmaciens; elle a des antécédents d'utilisation de mépéridine et d'un médicament contenant de la codéine.
14	NI/NI	NI	2 par semaine	Le principal médicament ayant fait l'objet d'abus par ce patient était un opioïde.
15	NI/NI	NI	3 par semaine	Ordonnances de différents médecins; antécédents d'abus d'alcool.

*Un flacon de 2,5 mL contient 14 à 15 doses intranasales de 1 mg chacune.
†NI = non indiqué.

Cet article est sous la responsabilité de : Pascale Springuel, BPharm, Bureau de la surveillance des médicaments

Référence

1. Gillis JC, Benfield P, Goa KL. Transnasal butorphanol: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in acute pain management. *Drugs* 1995;50:157-75.

Les gouttes otiques d'aminosides et l'ototoxicité

Les effets ototoxiques reliés à l'utilisation d'aminosides par voie parentérale sont des effets secondaires bien documentés et importants sur le plan clinique<1>. Les effets ototoxiques des aminosides topiques ne sont toutefois pas aussi bien documentés.<2> Même si les gouttes otiques d'aminosides sont en général jugées sans danger lorsque la membrane tympanique est intacte, la controverse règne dans la littérature scientifique quant à leur innocuité en présence d'un défaut de la membrane<2-4>.

Les gouttes otiques peuvent pénétrer dans l'oreille moyenne par une perforation de la membrane tympanique et atteindre l'oreille interne à travers la membrane de la fenêtre ronde. L'ototoxicité qui en découle cause des dommages cochléaires (acouphène et hypoacousie) ou vestibulaires (vertige et perte d'équilibre), ou les deux. L'apparition des symptômes est variable. Ainsi l'ototoxicité peut se manifester rapidement après une exposition de courte durée, lentement pendant l'administration ou quelque temps après la fin du traitement. Elle commence par l'acouphène (le plus souvent un bourdonnement aigu) et évolue jusqu'à l'hypoacousie (diminution de l'acuité auditive) neurosensorielle aux sons aigus et à la dysfonction

vestibulaire, que seuls des examens spéciaux permettent de détecter (audiographie, examens d'élocution et électronystagmographie avec stimulateur calorique à air pulsé). Comme ces effets sont de nature insidieuse et les symptômes peu apparents, une importante hypoacousie fonctionnelle et une importante perte de fonction vestibulaire peuvent survenir avant que l'ototoxicité ne soit décelée.

Le PCSEIM a reçu 7 rapports indiquant que l'utilisation des gouttes otiques de Garasone[MD] (sulfate de gentamycine et phosphate sodique de bétaméthasone) a provoqué une ototoxicité en présence d'une perforation de la membrane tympanique. Voici un résumé des cas :

- Les patients avaient en moyenne 50 ans (fourchette de 32 à 66 ans); il y avait 4 femmes et 3 hommes.
- Les défauts de la membrane tympanique étaient attribuables à une perforation accidentelle (1 cas), à des problèmes auriculaires chroniques (4) et à une myringotomie avec intubation bilatérale (2).
- On a prescrit à tous les patients des gouttes de Garasone[MD] pour des affections de l'oreille moyenne avec ou sans otorrhée. Dans certains cas, on a prescrit aussi une antibiothérapie par voie orale (céfaclor, céfixime, ciprofloxacine et amoxicilline-clavulanate étaient ceux spécifiés). L'utilisation des gouttes otiques a duré pendant des périodes variant de 10 jours à 4 mois et, dans 1 cas d'otorrhée chronique, de façon intermittente pendant 2 ans.

- Les sujets se sont plaints de déséquilibre, de vertige, d'ataxie, d'oscillopsie (vision floue lorsqu'on bouge la tête), d'acouphène et d'hypoacousie.
- Des examens subséquents (vestibulaires et audiométriques) ont confirmé la perte ou la réduction de la fonction vestibulaire, ainsi qu'une hypoacousie neurosensorielle aux hautes fréquences dans tous les cas (bilatérale dans 5 cas, unilatérale dans 2).
- L'ototoxicité a affecté gravement tous les patients, et certains ont été atteints d'une incapacité. On a interrompu l'utilisation des gouttes. Au moment où les rapports ont été produits, leurs symptômes ne s'étaient pas améliorés. On n'a trouvé aucune autre cause identifiable qui expliquerait leur état.
- Dans tous les cas, l'auteur du rapport était d'avis qu'il y avait un lien entre les événements indésirables et les gouttes otiques.

Même si le PCSEIM n'a pas reçu de rapports d'EIM semblables dans le cas d'autres préparations otiques d'aminosides, *tous* les aminosides peuvent avoir un effet sur la fonction cochléaire et sur la fonction vestibulaire<1>. Une certaine toxicité sélective est évidente. Parmi les aminosides les plus utilisés dans les gouttes otiques (gentamycine, néomycine et framycétine), la néomycine et la framycétine affectent surtout la fonction auditive et la gentamycine, la fonction vestibulaire. Lorsqu'il n'y a pas d'hypoacousie, la toxicité vestibulaire de la gentamycine passe souvent inaperçue, ou

l'on suppose qu'elle est attribuable, par inadvertance, à une labyrinthite<4,5>.

Malgré l'utilisation répandue de gouttes otiques d'aminosides, l'ototoxicité en présence de défauts de la membrane tympanique semble se manifester chez un pourcentage limité de patients.<3,4> Son incidence et sa prévalence peuvent toutefois être plus élevées que les taux signalés parce qu'il est difficile d'établir une distinction entre l'évolution naturelle de la maladie et la toxicité du médicament. Comme l'hypoacousie et la paralysie vestibulaire sont permanentes dans la plupart des cas, il faut insister sur la prévention. Dans la plupart des cas résumés dans le présent article, l'hypoacousie est survenue après une utilisation prolongée des gouttes otiques en présence de tubes ou d'une perforation de la membrane tympanique. Dans de tels cas, les précautions suivantes lors du traitement des infections de l'oreille sont suggérées<2,4,5> :

- Utiliser les gouttes le moins longtemps possible.
- Donner au patient des instructions précises sur la posologie et la durée du traitement.
- Demander au patient d'appliquer les gouttes sur une mèche de gaze.
- Conseiller au patient d'arrêter le traitement dès que l'otorrhée cesse.
- Conseiller au patient d'interrompre le traitement si une hypoacousie, des acouphènes, des vertiges ou des déséquilibres surviennent.

- Réévaluer le besoin de gouttes otiques de 5 à 7 jours après le début du traitement.

Chez les patients qui ont des défauts de la membrane tympanique, il faut peser attentivement les risques que présente l'utilisation de préparations otiques d'aminosides en regard des avantages qu'elles offrent.

Cet article est sous la responsabilité de : Amal Hélal, BScPhm, Bureau de la surveillance des médicaments

Références

1. Dukes M, rédacteur. *Meyler's side effects of drugs.* 12e éd. Amsterdam : Elsevier; 1992.

2. Linder TE, Zwicky S, Brandle PB. Ototoxicity of ear drops: a clinical perspective. *Am J Otology* 1995;16:653-7.

3. Welling DB. Forrest LA, Goll F III. Safety of ototopical antibiotics. *Laryngoscope* 1995;105:472-4.

4. Rutka JA, Wong DHL. Do aminoglycoside otic preparations cause ototoxicity in the presence of tympanic membrane perforations? *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997. Sous presse.

5. Longridge DB. Topical gentamycin vestibular toxicity. *J Otolaryngol* 1994;23:444-6.

Les rapports spontanés sur des effets indésirables des médicaments (EIM) constituent une source courante cruciale de renseignements sur l'innocuité des médicaments. C'est pourquoi nous encourageons les professionnels de la santé à faire rapport de tout EIM soupçonné à une des adresses suivantes:

Colombie-Britannique

Centre régional EIM de la Colombie-Britannique Att: Centre
d'information sur les médicaments
et les poisons de la Colombie-Britannique
1081, rue Burrard
Vancouver BC V6Z 1Y6
téléc.: 604 631-5262; tél.: 604 631-5625

Saskatchewan

Centre régional Sask EIM
Service téléphonique d'information sur les médicaments
Collège de pharmacie et nutrition
Université de la Saskatchewan
Saskatoon SK S7N 5C9
téléc.: 306 966-6377; tél.: 306 966-6340
ou 800 667-3425

Québec

Centre régional EIM du Québec
Centre d'information pharmaceutique

Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal

5400, boul. Gouin ouest

Montréal QC H4J 1C5

téléc.: 514 338-3670; tél.: 514 338-2961 ou 338-2161 (appels interurbains acceptés)

Nouvelle-Écosse, Nouveau-Brunswick,

Terre-Neuve et l'Île-du-Prince-Édouard

Centre régional EIM de l'Atlantique

Queen Elizabeth II Health Sciences Centre

New Halifax Infirmary Building

Level 200, Drug Information Centre

1796, rue Summer

Halifax NS B3H 3A7

téléc.: 902 473-8612; tél.: 902 473-7171

Autres provinces et les territoires

Unité de la Notification des effets indésirables des médicaments

Division de l'évaluation continue

Bureau de la surveillance des médicaments

Indice de l'adresse 4103B1

Ottawa ON K1A 1B9

téléc.: 613 957-0335; tél.: 613 957-0337

Veuillez noter: Un système de notification volontaire repose sur l'intuition, la réflexion latérale et l'ouverture d'esprit. C'est pourquoi on ne peut que soupçonner la plupart des effets indésirables des médicaments (EIM) à l'égard desquels on n'a pas établi de lien de cause à effet prouvé. Comme les EIM sont loin d'être suffisamment

signalés et comme on ne peut établir de lien de cause à effet précis, ces renseignements ne devraient pas être utilisés pour évaluer l'incidence des effets indésirables.

Les EIM sont néanmoins une source précieuse de signaux nouveaux et non documentés possibles.